

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3743946 A1**

⑤1 Int. Cl. 4:
A61L 15/06

A 61 L 15/03
A 61 K 31/21
A 61 M 37/00
B 01 J 4/00

⑳ Aktenzeichen: P 37 43 946.4
㉔ Anmeldetag: 23. 12. 87
㉕ Offenlegungstag: 9. 3. 89

DE 3743946 A1

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1
01.09.87 DE 37 29 165.3

⑦1 Anmelder:
Lohmann GmbH & Co KG, 5450 Neuwied, DE

⑦4 Vertreter:
Neidl-Stippler, C., Dipl.-Chem.Dr.phil.nat.,
Pat.-Anw., 8000 München

⑦2 Erfinder:
Jaeger, Halvor, Dr.med., 7910 Neu-Ulm, DE;
Hoffmann, Hans-Rainer, Dr.; Meconi, Reinhold;
Klein, Robert-Peter, 5450 Neuwied, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Vorrichtung zur Abgabe von Nitroglycerin an die Haut, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur gesteuerten Abgabe von Nitroglycerin an die menschliche oder tierische Haut, bevorzugt in Pflasterform mit einer für das Nitroglycerin undurchlässigen Rückschicht, einem haftklebenden Nitroglycerin in gleichmäßiger oder ungleichmäßiger Verteilung enthaltenden ein- oder mehrteiligen Reservoir und gegebenenfalls einer für Nitroglycerin undurchlässigen, ablösbaren Schutzschicht, wobei das Reservoir unter Verwendung von Haftschmelzklebern mit einer Verarbeitungstemperatur von 40 bis 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius, besonders bevorzugt zwischen 40 bis 45 Grad Celsius, hergestellt ist, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung der Vorrichtung für therapeutische Zwecke in der Human- und Veterinärmedizin.

DE 3743946 A1

1. Vorrichtung zur gesteuerten Abgabe von Nitroglycerin an die menschliche oder tierische Haut, bevorzugt in Pflasterform, mit einer für das Nitroglycerin undurchlässigen Rückschicht, einem haftklebenden Nitroglycerin in gleichmässiger oder ungleichmässiger Verteilung enthaltenden ein- oder mehrteiligen Reservoir und gegebenenfalls einer für Nitroglycerin undurchlässigen, ablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir unter Verwendung von Haftschnmelzklebern mit einer Verarbeitungstemperatur von 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 und 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt zwischen 40 und 55 Grad Celsius hergestellt ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber auf Basis von Styrol-Isopren-Styrol-Blockpolymeren, Polycaprolactonen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren, Polyurethan, Polyepoxiden, Polyisobuten, Polyvinylethern, ggf. unter Zusatz von Tackifiern, Weichmachern, Füllstoffen, Alterungsschutzmitteln und/oder Thixotropiermitteln hergestellt ist.

3. Vorrichtung nach einem vorangehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber aus zwischen 10 und 100 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 80 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-% Polymer; zwischen 10 und 80 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.-% Weichmachern; zwischen 10 und 80 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.-% Tackifier; ggf. 0,1 bis 5 Gew.-% Alterungsschutzmitteln und ggf. 0 bis 70 Gew.-% Füllstoffen hergestellt ist, wobei die Summe der Prozentsätze der Bestandteile stets 100 ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebendes Nitroglycerin enthaltenden geschmolzenen Haftschnmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschnmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 45 bis 55 Grad Celsius auf einem Träger und ggf. Anbringen des Schutzschichtmaterials.

5. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebendes Nitroglycerin enthaltenden geschmolzenen Haftschnmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschnmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 40 bis 55 Grad Celsius auf einem Schutzschichtmaterial und ggf. Anbringen eines Trägers.

6. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Bildung der Bestandteile der Vorrichtung, die Haftschnmelzkleber mit einer Verarbeitungstemperatur zwischen 50 und 80 Grad Celsius aufweisen, durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren erfolgt.

7. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für therapeutische Zwecke in der Human- und Veterinärmedizin.

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur gesteuerten Abgabe von Nitroglycerin an die menschliche oder tierische Haut, bevorzugt in Pflasterform, mit einer für das Nitroglycerin undurchlässigen Rückschicht, einem haftklebenden Nitroglycerin in gleichmässiger oder ungleichmässiger Verteilung enthaltenden ein- oder mehrteiligen Reservoir und gegebenenfalls einer für Nitroglycerin undurchlässigen, ablösbaren Schutzschicht; Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung.

Nitroglycerinpflaster sind bereits bekannt. Die Herstellung von Nitroglycerinpflastern ist insofern problematisch, als Nitroglycerin explosiv ist und in Folge dessen seine Verdampfung möglichst vermieden werden sollte.

Es ist bevorzugt, bei möglichst niedrigen Temperaturen, insbesondere bei Raumtemperatur, zu arbeiten, wobei häufig die nitroglycerinhaltige Haftkleberschicht aus der Lösung hergestellt wurde. Die derart hergestellten bekannten pflasterartigen transdermalen therapeutischen Systeme zur Abgabe von Nitroglycerin erfüllten durchaus die therapeutischen Aufgaben, waren aber in der Herstellung zu aufwendig.

In der DE-OS 32 22 800 (ALZA) ist ein Nitroglycerinpflaster beschrieben, wobei als Nitroglycerin-haltige Matrix eine bei Raumtemperatur durch Andickung einer Nitroglycerinlösung mit einem rheologischen Mittel erhältliche nicht klebende viskose Masse eingesetzt wird. Auch im US-Patent 37 42 951 (CIBA-GEIGY) sowie der DE-PS 33 15 272 und DE-OS 33 15 245 (LOHMANN/SCHWARZ) werden einfach aufgebaute Nitroglycerinpflaster mit bei Raumtemperatur aus der Lösung hergestellten haftklebenden Matrixmaterialien beschrieben. Es ist auch bereits bekannt, so aus der DE-OS 36 42 931 (CIBA-GEIGY) mehrteilige Nitroglycerinreservoirs einzusetzen.

Die Verwendung von Lösemitteln bei der Haftkleberschichtherstellung ist aber aus mehreren Gründen nachteilig. Die Herstellung der Lösungen erfordert mindestens einen weiteren aufwendigen Verfahrensschritt. Sie bedingt einen hohen technischen Aufwand und zusätzliche Kosten für die Handhabung, für medizinische Zwecke müssen hochreine und damit teure Lösemittel für die Auflösung der Kleber bzw. deren Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, um eine entsprechende Rückstandsfreiheit im transdermalen System sicherzustellen. Ein weiteres Problem besteht darin, Lösemittelfreiheit im Pflaster zu erreichen, wofür teure Trocknungsstrecken und Absauganlagen erforderlich sind. Zusätzlich treten Kosten durch Wiedergewinnung und Abscheidung der Lösemittel auf, um Umweltbelastung zu vermeiden. Daneben stellt die Brennbarkeit der Lösemittel, insbesondere beim hier vorliegenden explosiven Wirkstoff ein zusätzliches Risiko dar. Die meisten organischen Lösemittel sind ferner schädlich für den menschlichen Organismus, so daß aufwendige Schutzmaßnahmen für die im Betrieb tätigen Personen getroffen werden müssen.

Es ist somit Aufgabe der Erfindung, die oben aufgeführten Nachteile der gattungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren nach dem Stand der Technik zu vermeiden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Vorrichtung zur Abgabe von Nitroglycerin an die Haut gelöst, wobei das Nitroglycerin-Reservoir unter Verwendung von Haftschnmelzklebern mit einer Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 und 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 40 und

55 Grad Celsius hergestellt ist.

Dabei kann das Nitroglycerin im Haftschmelzkleber an einem Träger, wie Lactose, adsorbiert, oder auch in einem Bestandteil des Haftschmelzklebers gelöst, eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung durch kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebendes Nitroglycerin enthaltenden geschmolzenen Haftschmelzklebers bei einer Temperatur des Haftschmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 45 bis 55 Grad Celsius auf einem Träger und ggf. Anbringen des Schutzschichtmaterials.

Ein weiteres erfindungsgemäßes Verfahren weist die nachfolgenden Schritte auf:

kontinuierliches oder diskontinuierliches Aufbringen abzugebendes Nitroglycerin enthaltenden geschmolzenen Haftschmelzklebers zwischen 40 und 80 Grad Celsius, bevorzugt 40 bis 60 Grad Celsius und besonders bevorzugt 40 bis 55 Grad Celsius auf einem Schutzschichtmaterial und ggf. Anbringen eines Trägers.

Dadurch, daß bei der Herstellung des Nitroglycerin-Reservoirs bei niedrigen Temperaturen ohne Lösemittel gearbeitet werden kann, ist eine erhebliche Ersparnis an Materialien, eine schnellere Herstellung ohne zeitaufwendige Trocknungsschritte sowie eine die Umwelt weniger belastende Herstellung erfindungsgemäßer Vorrichtungen möglich, was u.a. zu einem erheblich kostengünstigeren Produkt bei einem ungefährlicheren Herstellungsverfahren führt.

Unter Haftschmelzkleber wird jeder Haftklebstoff verstanden, der heiß hinreichend flüssig ist, um problemlos bei einer Temperatur oberhalb etwa 40 Grad Celsius aufgetragen zu werden.

Als erfindungsgemäß einsetzbare Haftschmelzkleber können u.a. solche eingesetzt werden, die dem Fachmann geläufig sind und wie sie u.a. aus den DE-OS 15 94 268 (SUN OIL CO.), DE-OS 24 13 979 (E. I. DU PONT DE NEMOURS), DE-OS 24 35 863 (DYNAMIT NOBEL AG); DE-OS 28 00 302 (CIBA GEIGY); den EP-A-1 04 005 (PERSONAL PRODUCTS CO.), den JP 6104 2583 und JP 61 281 810, der EP-OS 1 31 460 (EXXON) und der EP-OS 2 34 856 (EXXON), der EP-OS 1 85 992 (EASTMAN KODAK) sowie der US-PS 36 99 963 und der US-PS 43 58 557 (EASTMAN KODAK) herleitbar sind, wobei zur Vermeidung von Wiederholungen auf diesen Stand der Technik ausdrücklich Bezug genommen wird.

Als Grundpolymere können bspw. Polyamide, Polyester, Polycaprolactame, Polycaprolacton, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere (EVA), Ethylen-Ethylacrylat-Copolymere (EEA), Polyvinylether, Polyacrylatester, Polyvinylacetale, Polyvinylacetate, Styrol-Butadien-Blockpolymere, Isopren-Blockpolymere, Polyurethane, Ethylcellulose, Celluloseacetat-Butyrat, Synthesekautschuke (z.B. Neopren-Kautschuk), Polyisobutylen, Butylgummi, Acrylnitril-Butadien-Mischpolymerisate, Epoxidharze, Melaminharze, Phenol-Formaldehyd-Harze und Resorcin-Formaldehyd-Harze verwendet werden, wobei auch unter anderem die nachfolgend genannten modifizierenden Harze eingesetzt werden können: hydriertes Kolophonium, polymerisiertes Kolophonium, dimerisierte Harzsäuren, disproportioniertes Kolophonium, Methylester von Kolophonium, Glycerinester von hydriertem Kolophonium, Methylester von hydriertem Kolophonium, Pentalester, Triethylenglykolester von

hydriertem Kolophonium, Hydroabiethylalkohol und dessen Derivate, Glycerinester, Di-Triolester und Pentalester von Harzsäuren, Pentalester von polymerisiertem Kolophonium, Pentalester von dimerisiertem Kolophonium, Glycerinester von dimerisiertem Kolophonium, Ester von Maleinsäure- oder Phenol-modifiziertem Kolophonium, aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffharze, hydrierte Harze, Polyterpenharze modifizierte Terpenharze, Wachse, niedermolekulares Polyethylen und Polypropylen, Alkyl-Styrol-Copolymere. Diesen Harzen können ggf. Weichmacher, wie z.B. Adipinsäureester, Phosphorsäureester, Phthalsäureester, Polyester, Fettsäureester, Citronensäureester oder Epoxidweichmacher zugesetzt werden. Außerdem können auch Stabilisatoren, wie Tocopherol, substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzkatechine, aromatische Amine, und ggf. auch noch Füllstoffe, wie z. B. Titandioxid, Magnesiumoxid, Zinkoxid und Siliciumdioxid zugesetzt werden.

Die Bildung der Bestandteile der Vorrichtung, die Haftschmelzkleber mit einer Verarbeitungstemperatur zwischen 40 und 80 Grad Celsius aufweisen, kann durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren erfolgen.

Ein Grenzwert für die Verarbeitbarkeit der Haftschmelzkleber bei vielen dieser Verfahren ist bei einer Viskosität im Bereich von etwa 80 000 Pa gegeben.

Falls die mit dem Kleber zu behandelnde Unterlage — eine Komponente der Vorrichtung — durch die Temperatur des heiß aufgetragenen Klebers beschädigt werden könnte — sei es durch Zersetzung, Reaktion oder partielles Schmelzen, kann eine gekühlte Unterlage eingesetzt werden. Die Kühlung kann durch an sich bekannte Verfahren erfolgen, wie durch Einbringung kalter inerte Gase oder das Kontaktieren mit einer Kühlfläche.

Der Haftschmelzkleber kann bspw. in Schichtform oder in einzelnen Bereichen entsprechend einem vorherbestimmten Muster auf die Schutzschicht oder das Abdeckmaterial aufgetragen werden.

Typische Zusammensetzungen für einzusetzende Haftschmelzklebstoffe sind solche, die aus zwischen 10 und 100 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 80 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-% Polymer, zwischen 10 und 80 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.-% Weichmacher; zwischen 10 und 80 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.-% Tackifier, ggf. 0,1 bis 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel und ggf. 0–70 Gew.-% Füllstoffe hergestellt sind, wobei die Summe der Prozentsätze der Bestandteile stets 100 ist.

Bevorzugt ist, daß der Haftschmelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.-% Styrol — Isopren — Styrol Synthesekautschuk, wie es bspw. im Handel unter der Bezeichnung CARIFLEK TR 1107 von der Fa. SHELL erhältlich ist; zwischen 10 und 80 Gew.-% eines hydrierten Alkohols, wie er bspw. unter der Bezeichnung ABITOL von der Fa. HERCULES erhältlich ist; zwischen 10 und 80 Gew.-% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCULES C von der Fa. HERCULES, zwischen 1 und 40 Gew.-% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel, wie Hydrochinon etc. sowie bis zu 70 Gew.-% Füllstoffe aufweist.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist der Haftschmelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.-% eines Polycaprolactons, bspw. CAPA 650 von der Fa. INTEROX; zwischen 10 und 80 Gew.-% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HER-

CULES; zwischen 10 und 80 Gew.-% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. HERCURES C von der Fa. HERCULES; zwischen 1 und 40 Gew.-% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, wie MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.-% Füllstoffe auf.

Es kann auch bevorzugt sein, daß der Haftschnmelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.-% Polyethylen-Vinylacetat, wie EVATANE 28-25 von der Fa. ATOCHEM, zwischen 10 und 80 Gew.-% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.-% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.-% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel, wie Hydrochinon etc. sowie bis zu 70 Gew.-% Füllstoffe aufweist.

Ein geeigneter Haftschnmelzklebstoff kann zu 10 bis 50 Gew.-% Polyurethan; wie z.B. LUPHEN P 1110 der Fa. BASF zwischen 10 und 80 Gew.-% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.-% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.-% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.-% Füllstoffe aufweisen.

Es ist auch möglich, daß der Haftschnmelzklebstoff zu 10 bis 50 Gew.-% Polyamid, wie z.B. EURELON 930 der Fa. SCHE-RING; zwischen 10 und 80 Gew.-% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.-% eines Kohlenwasserstoffharzes, bsw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.-% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.-% Füllstoffe aufweist.

Es kann auch ein Haftschnmelzklebstoff mit 10 bis 50 Gew.-% Epoxid, bspw. z.B. EUREPOX 7001 der Fa. SCHERING, zwischen 10 und 80 Gew.-% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES zwischen 10 und 80 Gew.-% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.-% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel, wie Hydrochinon etc. sowie bis zu 70 Gew.-% Füllstoffen verwendet werden.

Ein weiterer für die Herstellung erfindungsgemäßer Vorrichtungen verwendbarer Haftschnmelzklebstoff weist zu 10 bis 50 Gew.-% Polyisobuten mit zähklebriger kautschukartiger Konsistenz, wie z.B. OPPANOL B 50 der Fa. BASF, zwischen 10 und 80 Gew.-% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.-% eines Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES, zwischen 1 und 40 Gew.-% an Estern pflanzlicher Fettsäuren, bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel sowie bis zu 70 Gew.-% Füllstoffe auf.

Schließlich ist es auch bevorzugt, Haftschnmelzklebstoffe auf Polyesterbasis, die bspw. zwischen 10 und 80 Gew.-% eines hydrierten Alkohols, bspw. ABITOL von der Fa. HERCULES, zwischen 10 und 80 Gew.-% eines

Kohlenwasserstoffharzes, bspw. des Harzes HERCURES C von der Fa. HERCULES zwischen 1 und 40 Gew.-% an Estern pflanzlicher Fettsäuren bspw. MIGLYOL 812 von der Fa. DYNAMIT NOBEL und ggf. bis zu 5 Gew.-% Alterungsschutzmittel, sowie bis zu 70 Gew.-% Füllstoffe aufweisen, einzusetzen.

Erfindungsgemäße Vorrichtungen können ferner auch ein oder mehrere Nitroglycerin-Reservoirs, in dem/nen das Nitroglycerin mit gegenüber der wirkstoffaufweisenden Haftschnmelzklebstoffschicht erhöhter Konzentration vorliegt, besitzen, wodurch höhere Nitroglycerindosen verarbeitet werden können und damit die Vorrichtung länger im Einsatz bleiben kann, bevor sie ausgewechselt werden muß. Typische Ausgestaltungen finden sich bspw. in der DE-OS 36 29 304.0 (LOHMANN). Bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen aufgeführt, auf die hiermit ausdrücklich bezug genommen wird.

Die Herstellung, der für die Erzeugung der erfindungsgemäßen Vorrichtung notwendigen Schmelzen erfolgt nach an sich bekannten Verfahren. Bei der Verarbeitung von Nitroglycerin als explosivem und flüchtigem Stoff sind nachfolgende besondere Maßnahmen zur Verarbeitung angezeigt:

- A) Arbeiten bei möglichst tiefen Temperaturen;
- B) Erhöhung des Außendrucks durch bekannte Maßnahmen;
- C) Sättigung des Dampfraums über der Schmelze mit dem dampfförmigen Nitroglycerin, wie Arbeiten in gekapseltem System, und
- D) Arbeiten bei kleinstmöglichem Nitroglycerinanteil in der Schmelze.

Es ist hier sinnvoll, in einem geschlossen System zu arbeiten, um ein unregelmäßiges Verdampfen des Nitroglycerins und ggf. ein Ansammeln explosiver Mengen desselben an kühlen Bereichen der Anlage, wie bspw. in Abzugsanlagen, zu vermeiden.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden nachfolgend anhand der begleitenden Zeichnungen erläutert.

Dabei zeigt:

Fig. 1 schematisch einen Schnitt durch eine erfindungsgemäße Vorrichtung mit Nitroglycerindepot;

Fig. 2 einen schematisch dargestellten Schnitt durch eine weitere erfindungsgemäße Vorrichtung mit Nitroglycerindepot; und

Fig. 3 einen schematisch dargestellten Schnitt durch eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäße Vorrichtung ohne Wirkstoffdepot.

In Fig. 1 ist eine bevorzugte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung als transdermales System zur Abgabe von Nitroglycerin an die Haut gezeigt. Sie besitzt einen Nitroglycerindurchlässigen Haftschnmelzkleber 12, ein Nitroglycerindepot 14, in dem das Nitroglycerin zumindest eine höhere Konzentration als im Haftschnmelzkleber 12 aufweist sowie eine Nitroglycerin undurchlässige Rückschicht 10, auf der das Nitroglycerindepot 14 aufliegt. Die Vorrichtung ist auf die Haut 18 aufgeklebt.

Es wandert nun kontinuierlich Nitroglycerin mit vorherbestimmter Rate durch den Haftschnmelzkleber in die Haut 18, wodurch der Nitroglyceringehalt im Haftschnmelzkleber 12 abnimmt. Die Nitroglycerinabnahme wird durch Nachströmen von Nitroglycerin aus dem Nitroglycerindepot 14 kompensiert, so daß über einen vorherbestimmten Zeitraum eine vorherbestimmbare

Gleichgewichtskonzentration des Nitroglycerins im Haftschmelzkleber 12 herrscht, die für die Abgabe konstanter Mengen Nitroglycerin an die Haut 18 sorgt.

In Fig. 2 ist eine weitere bevorzugte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, dargestellt, bei der ein Nitroglycerindepot 14 allseitig vom Haftschmelzkleber 12 umgeben ist. Diese Ausführungsform eignet sich insbesondere dann, wenn eine große Kontaktfläche Nitroglycerindepot/Haftschmelzkleber für schnelle Nitroglycerinabgabe an den Haftschmelzkleber erwünscht ist.

Fig. 3 ist eine weitere einfache Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung dargestellt, bei der auf einem Nitroglycerin undurchlässigen Rückschichtmaterial 10 ein Nitroglycerinhaltiger Haftschmelzkleber 12 derart aufgebracht ist, daß das Rückschichtmaterial 10 den Haftschmelzkleber 12 dreiseitig abdeckt. Mit der freien Haftschmelzklebefläche ist diese auf die Haut 18 aufgeklebt, so daß ein ganzflächiger Kontakt über die gesamte Applikationsfläche gewährleistet ist und der Übergang des Nitroglycerins vom Haftschmelzkleber an die Haut stets über eine gleichbleibende Fläche mit gleichbleibender Geschwindigkeit erfolgt.

Nachfolgend soll die erfindungsgemäß verbesserte Herstellung eines Nitroglycerin-haltigen transdermalen Systems beschrieben werden.

Zunächst wird eine Mischung der Komponenten des Haftschmelzklebers mit Nitroglycerin hergestellt. Diese Mischung wird auf Verarbeitungstemperatur gebracht und aus der Schmelze auf ein Rückschichtmaterial aufgetragen. Die weitere Verarbeitung, wie das Aufbringen eines abhäsiv ausgerüsteten Schutzschichtmaterials, erfolgt in üblicher Weise. Dabei kann das Nitroglycerin sowohl in einer Lösung, bevorzugt gelöst in einem der Bestandteile des Haftschmelzklebers oder aber auch an einem Trägermaterial, wie Lactose, absorbiert in die Haftschmelzklebermasse eingearbeitet werden.

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß sogleich nach Aufbringen des Haftschmelzklebers, bspw. über eine Breitschlitzdüse, das Träger- bzw. Schutzschichtmaterial zukaschiert werden kann, so daß durch Abdecken der Haftschmelzkleberschicht die Verdampfung des Nitroglycerins im frisch hergestellten System unterdrückt wird.

Nachfolgend wird nun die Herstellung eines Nitroglycerinplasters beschrieben:

Beispiel

15,5 g eines Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren, wie es im Handel unter der Bezeichnung Evatane 2S-25 von der Firma Atochem erhältlich ist, werden mit 20,4 g Hydroabietylalkohol, wie er unter der Bezeichnung ABITOL von der Fa. Hercules im Handel erhältlich ist, 30,4 g eines Tackifiers auf Basis aliphatischer Kohlenwasserstoffharze, wie er unter der Bezeichnung Hercures (Fa. Hercules) im Handel erhältlich ist, sowie 3,4 g eines Weichmachers auf der Basis von Estern mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren (im Handel unter der Bezeichnung MIGLYOL 812 von der Fa. Dynamit Nobel erhältlich) vermischt und auf eine Temperatur von 110 Grad Celsius zum Schmelzen erhitzt. Nach Abkühlen auf 50 bis 60 Grad Celsius werden zu dieser Mischung unter Rühren 26,6 g Nitroglycerin-Lactose-Verreibung (entsprechend 2,7 g reinen Nitroglycerins) gegeben. Diese Mischung wird auf eine einseitige mit Aluminium bedampfte und silikonisierte Polyesterfolie geschichtet (Flächengewicht des Kleberfilmes: 402 g/qm) und eine

aluminisierte Polyesterfolie aufkaschiert. Das derart erhaltene Schichtmaterial wurde in 16 qcm große rechteckige Pflaster geschnitten und in an sich bekannter Weise in Siegelbeutel einzeln verpackt.

Selbstverständlich sind auch beliebige andere Nitroglycerin aufweisende transdermale therapeutische Systeme erfindungsgemäß unter Einsatz von Haftschmelzklebern herstellbar, so daß die oben aufgeführten Beispiele keineswegs den Schutzbereich einschränken sollen, sondern lediglich den vielfältigen vorteilhaften Einsatz von Haftschmelzklebern in diesem Gebiet verdeutlichen sollen.

Fig. 1

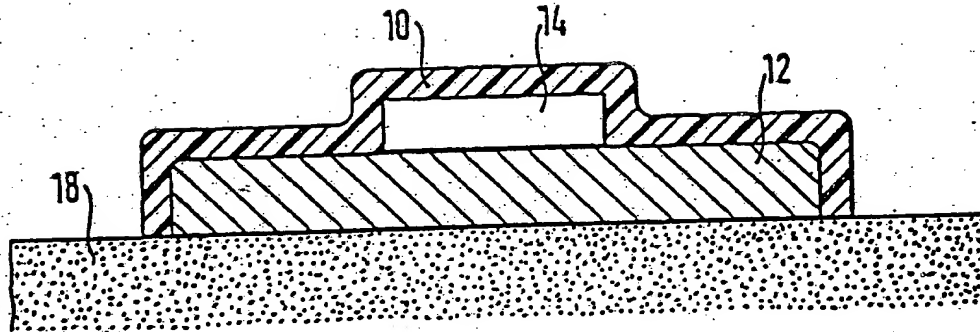


Fig. 2

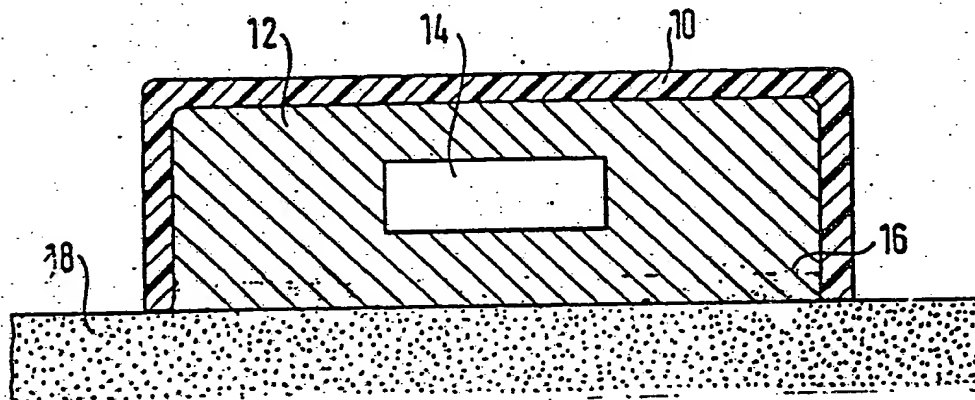


Fig. 3

